

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

657

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

ANDRÉ GUEDJ

Né le 4^{er} Avril 1910 à Constantine.

Traitement
par l'Acide Succinique
de l'Acidose Diabétique

Président : M. BAUDOUIN, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938

750

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

ANDRÉ GUEDJ

Né le 1^{er} Avril 1910 à Constantine.

Traitement
par l'Acide Succinique
de l'Acidose Diabétique

Président : M. BAUDOUIN, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie thérapeutique et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Laignel-Lavastine.
Pathologie expérimentale et comparée	FIÉSSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	{ LOEPER.
	{ CARNOT.
	{ CLERC.
	{ Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GULLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	{ CUNEO.
	{ GOSSET.
	{ GREGOIRE.
	{ LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	{ BRINDEAU.
	{ COUVELAIRE.
	{ JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
	{ HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	{ MULON.
	{ OLIVIER.
	{ VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
AMELINE.	Pathologie chirurgi- cale.
BARIÉTY.	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) .	Pathologie médicale.
BERNARD (Étienne)	Pathologie médicale
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD.	Histologie.
CATHALA.	Pathologie médicale.
CHEVALLIER . . .	Pathologie médicale.
COSTE.	Pathologie médicale.
DOGNON.	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK.	Pathologie chirurgi- cale.
GALLIARD.	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
DE GENNES . . .	Pathologie médicale.
GAYET.	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU . . .	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngol.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN. . . .	Anatomie patholog.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME.	Obstétrique.
LANTUEJOL . . .	Obstétrique.
LAROCHE (Guy) .	Pathologie médicale.
LELONG.	Pathologie médicale.

MM.	
LEMAIRE	Pathologie expéri- mentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgi- cale.
M ^{lle} J. LÉVY . . .	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI .	Neurologie et Psychia- trie.
MÉNÉGAUX . . .	Pathologie chirurgi- cale.
MOLLARET . . .	Pathologie médicale.
MOREAU.	Pathologie médicale.
MOULONGUET. .	Pathologie chirurgi- cale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING.	Anatomie patholo- gique.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgi- cale.
PIÉDELIÈVRE . .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÈNÈQUE	Pathologie chirurgi- cale.
TROISIER	Pathologie expéri- mentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH. . . .	Pathologie chirurgi- cale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens.

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgi- cale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.

MM.	
LARDENNOIS . .	Pathologie chirur.
LEROUX.	Anatomie patholo- gique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
VAUDESCAL. . .	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN . . .		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER . . .	
CHIRAY		HEITZ-BOYER . .	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ	
VALLERY-RADOT .		VELTER	
(Pasteur)			
SÉZARY			

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
LE LORIER	
LEVY-SOLAL . . .	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé . .	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1795, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE CHÉRIE

Ravie trop tôt à mon affection.

A MON PÈRE

*dont la vie fut pour moi un exemple de labeur et
d'énergie.*

A MES SŒURS

En toute affection.

AUX MIENS ET A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BAUDOUIN

Chevalier de la Légion d'honneur.

Professeur de Pathologie Médicale et Générale.

Médecin de l'Hôtel-Dieu.

Nous tenons à lui exprimer toute notre reconnaissance pour avoir bien voulu présider cette thèse.

A MONSIEUR LE D^r E. AZERAD

Médecin des Hôpitaux.

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et m'a guidé
de ses conseils.*

Témoignage de profond et respectueux attachement.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

La pathogénie de l'acidose est restée longtemps obscure.

A l'heure actuelle tous les auteurs ne sont pas d'accord et plusieurs théories tentent d'expliquer la genèse de l'acidose diabétique.

Pour les classiques cet état serait l'aboutissant d'un trouble dans le métabolisme des graisses.

D'autres auteurs accordent une place primordiale aux troubles survenant dans le métabolisme des hydrates de carbone.

Se basant sur cette dernière théorie, KORANYI et SZENT-GYORGYI ont préconisé un traitement de l'acidose diabétique par l'acide succinique, corps dont la carence conditionnerait les troubles du métabolisme des hydrates de carbone.

La notoriété des auteurs fit attribuer à ce travail une importance capitale.

Cette thérapeutique nouvelle présente si elle se révèle efficace, un double intérêt.

Théorique : Elle permet de rattacher l'acidose diabétique à un trouble du métabolisme des hydrates de carbone, et en expliquerait la genèse.

Pratique : Traitement simple, s'administre par voie

buccale ; en solution aqueuse à 2 p. 100, ou en cachets de 0 gr. 50, il pourrait se substituer ou être adjoint à l'insuline et de ce fait en espacerait les injections, au grand soulagement des malades.

La diversité des observations recueillies dans la littérature montre qu'on ne doit pas les accepter sans réserve.

Nous allons exposer la théorie chimique.

Les résultats enregistrés par les uns et par les autres.

Nos résultats personnels.

Ce travail a été mené sous la direction du D^r AZERAD et de M. LEWIN au laboratoire de pathologie générale de la faculté et dans le service du professeur BAUDOUIN, de l'Hôtel-Dieu.

I

D'après la théorie moderne de la respiration cellulaire (WIELAND), le tissu vivant ne connaît qu'une substance combustible : l'hydrogène. Celui-ci est fourni par les aliments, fixé au carbone. Dans nos cellules, l'hydrogène est d'abord sensibilisé, ses liaisons dans la molécule sont relâchées (les ferments qui exercent cette fonction s'appellent des Hydrases), pour ensuite subir une oxydation en H^2O . Cette réaction ($2H + 1/2 O^2 = H^2O$) est la grande réaction fournissant l'énergie nécessaire à la vie. Mais d'apparence si simple, elle est très compliquée en réalité.

L'atome d'hydrogène est oxydé, pour ainsi dire, par étapes. Son composé avec O est celui qui est le plus pauvre en énergie ; et dans cette réaction toute l'énergie disponible est libérée. Mais l'hydrogène des substances alimentaires ne se combine pas à l'oxygène directement ; il est transporté d'abord sur une série de composés intermédiaires, qui sont de plus en plus pauvres en énergie, l'hydrogène étant de plus en plus oxydé.

La différence d'énergie entre chaque échelon et son suivant est libérée, et utilisée par la cellule à l'entretien de la vie.

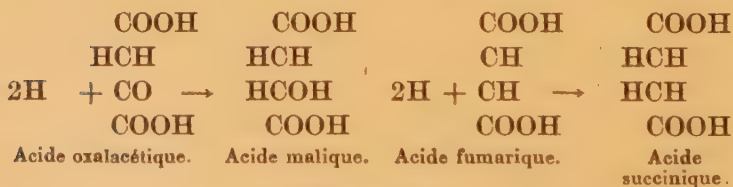
Dans ce transport de l'hydrogène des substances

alimentaires à l'oxygène les acides dicarboniques en C⁴ jouent un rôle de catalyseurs.

Les recherches de KORANYI et V. SZENT-GYORGYI ont été effectuées principalement sur le muscle.

Si on fait abstraction des coferments et du ferment jaune, la respiration principale se présente de la façon suivante :

L'hydrogène des substances alimentaires est d'abord transporté sur une molécule d'acide oxalacétique, le scindage des atomes d'hydrogène se fait toujours par groupes de deux. *L'acide oxalacétique* par addition de 2 H. passe à l'état *d'acide malique*. Ce dernier rend lui-même deux atomes d'hydrogène pour revenir à l'état *d'acide oxalacétique*. Les atomes d'hydrogène libérés sont fixés sur une molécule *d'acide fumarique* qui est aussi réduit à l'état *d'acide succinique*. L'hydrogène ainsi fixé est ensuite azoté par le cytochrome (KEILIN) et l'acide succinique repasse à l'état d'acide fumarique. Le cytochrome est finalement oxydé par le ferment respiratoire de Warburg, ou par l'oxygène activé.



(Réaction I).

Le fait à retenir est que les diacides en C⁴ jouent un rôle important dans les oxydations biologiques. Ils transportent l'hydrogène des substances alimentaires à l'oxygène.

Apparemment, il s'agit ici de quatre substances différentes : Acides oxalacétique, malique, fumarique, succinique ; mais en réalité ce ne sont que 4 formes différentes de la même substance, formes qui peuvent passer les unes dans les autres d'une façon réversible (la transformation du fumarate en malate est catalysée par le fumarase).

Peu importe donc, sous quelle forme on ajoute le diacide en C^4 quand on veut en augmenter le taux dans les tissus.

Les recherches de DISCHE, MEYERHOF, PARNAS, etc., ont montré la grande importance de l'acide pyruvique dans la fermentation lactique. Les travaux de KORANYI et SZENT-GYIORGYI, avec BANGA, LAKI, ont montré que l'acide pyruvique joue aussi un rôle important dans la dégradation par oxydation, des hydrates de carbone. D'un certain point de vue ce rôle de l'acide pyruvique est ici encore plus important que dans la fermentation. Dans la dégradation des hydrates de C, l'acide pyruvique n'est pas un produit intermédiaire comme dans la fermentation, mais un produit final. Pour faire disparaître cet acide pyruvique, il faut qu'un autre processus soit mis en jeu.

Les voies que suit l'oxydation de l'acide pyruvique ne sont pas encore bien établies. Les tissus possèdent une déshydrase très active pour l'acide pyruvique (ANNAU), mais son activité est liée à la présence d'un coferment spécial. Par le complexe déshydrase-coferment, l'H. de l'acide pyruvique est activé et ensuite transporté par les diacides en C^4 vers l'oxygène en vue de l'oxydation.

Ce processus consomme un atome d'O par molécule d'acide pyruvique (ANNAU). Le produit de l'oxydation est encore inconnu. Il est probable que l'acide pyruvique oxydé est utilisé pour la synthèse des hydrates de carbone, car pendant l'oxydation il se dégage du CO_2 ; par la perte d'une molécule de CO_2 et la fixation d'un atome d'O, l'acide pyruvique donne un produit qui est forcément isomère de l'hydrate de carbone. Il n'est pas non plus invraisemblable que l'acide pyruvique subit d'abord une polymérisation pour être ensuite oxydé et décarboxylé.

Si le système diacide C^4 est troublé dans sa fonction (par exemple par du malonate), il ne consomme plus une molécule entière d'O et il se produit de l'acétone ou de l'acide diacétique.

La production d'acétone à partir de l'acide pyruvique a été découverte par EMBDEN ; ANNAU a complété cette découverte en remarquant que l'oxydation normale de l'acide pyruvique est liée au fonctionnement des diacides en C^4 , et que la fonction anormale de ces acides donne naissance à l'acétone.

De quelle façon l'acide pyruvique passe-t-il à l'état d'acétone ? Cela est encore inconnu. Il doit naturellement se produire une polymérisation. Dernièrement, KREEBS et JOHNSON se sont aussi occupés de la formation d'acétone à partir de l'acide pyruvique, ils ont fait d'intéressantes observations sur les différentes voies possibles de cette transformation.

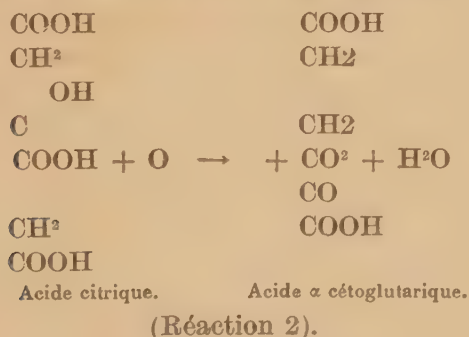
Dans une première étape, ils complètent les travaux de KORANYI et SZENT-GYIORGYI.

Cette nouvelle étape fut la découverte de l'action catalytique de l'acide citrique (KREEBS, JOHNSON, 1937).

Ajouté au muscle en petite quantité, il accélère l'oxydation des H. de C. par le même procédé que l'acide succinique.

L'analyse expérimentale de cet effet a révélé, non seulement le mécanisme de l'action catalytique de l'acide citrique, mais aussi celui de l'acide succinique et de ses dérivés. En outre, il a contribué à l'élucidation des diverses étapes du processus oxydatif des H. de C.

On savait depuis longtemps que l'acide citrique s'oxydait dans l'organisme animal. Cependant les détails de son métabolisme intermédiaire demeurèrent obscurs jusqu'en mars 1937. A cette date MARTIUS et KNOOPS découvrirent que l'acide α cétooglutarique était un produit d'oxydation de l'acide citrique.



Cette réaction, inattendue dans le domaine chimique, résolut une série complexe de réactions intermédiaires.

KREEBS et JOHNSON ont été à même de pouvoir confirmer ces résultats et de les compléter.

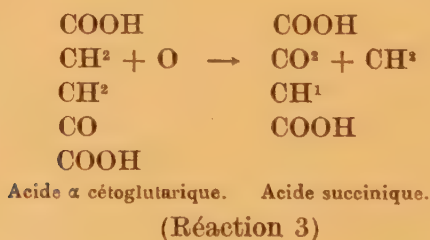
La méthode par laquelle cette réaction est contrôlée, repose sur l'utilisation de poisons scécifiques ou inhibiteurs.

Dans un tissu sain, les oxydations se poursuivent jusqu'au bout sans qu'aucun intermédiaire n'apparaisse.

L'oxyde arsénieux agit spécifiquement sur les diastases qui provoquent la dégradation des acides cétoniques. Il n'inhibe pas l'oxydation de l'acide citrique ; il rend possible, la détection de produits intermédiaires qui normalement ne s'accumulent pas.

L'acide α céto-glutarique présente en physiologie, un gros intérêt depuis qu'il apparaît comme étant un intermédiaire dans les processus oxydatifs de l'acide glutamique, de la proline et de l'histidine.

Cet acide donne par oxydation de l'acide succinique et du CO^2 .



En rapprochant les réactions 2 et 3 on constate que l'on peut passer de l'acide citrique à l'acide succinique.

Cette réaction a pu être démontrée en présence d'acide malonique, car cet acide empêche l'oxydation de l'acide succinique tandis qu'il permet celles de l'acide citrique et α céto-glutarique. Le passage de l'acide citrique en acide suc-

cinique est réalisé dans le muscle (dégagement de CO_2 .)

Le mécanisme des actions catalytiques se déroule ainsi : dans un premier stade le catalyseur est utilisé, puis il est régénéré dans un 2^e temps.

SZENT-GYIÖRGYI (1935-1936) a suggéré le schéma suivant pour expliquer les effets catalytiques des acides succinique, fumarique et oxalacétique.

Réaction 4 — Acide oxalacétique + $2\text{H} \rightarrow$ Acide succinique.

Réaction 5 — Acide succinique + $\text{O}^2 \rightarrow$ acide oxalacétique + H^2O .

Le résultat de ces deux réactions est l'oxydation de l'H. organique moléculaire. Résultat dû à une oxydation suivie d'une réduction du catalyseur.

La nature du radical organique par lequel l'atome d'H est fourni, n'est pas expliqué par SZENT-GYIÖRGYI, mais il n'est pas douteux que les deux réactions 4 et 5, prennent place, en fait, dans les phénomènes respiratoires du muscle et qu'une certaine partie de la molécule d'H de C est oxydée par ce mécanisme.

Des expériences quantitatives, indiquent que la lenteur avec laquelle la réaction 4 se produit ne peut pas rendre compte de l'action catalytique.

Le schéma 4 et 5 n'explique pas 2 et 3 et on doit considérer un second mécanisme pour expliquer les actions catalytiques.

La présence dans les tissus, de diastases très actives, suggère pour les réactions 2 et 3, que l'acide citrique lui-même prend part dans le cycle catalytique. Les réactions 3-2-1 seraient comprises dans ce cycle qui

serait complété. L'acide citrique pouvant être régénéré d'un de ces produits.

Ce cycle catalytique ainsi complété est réel et expérimental. En effet lorsqu'on ajoute au muscle de l'acide oxalacétique en excès, il se forme de l'acide citrique en grandes quantités (Expériences anaérobiques). Cette synthèse de l'acide citrique est amenée par la condensation d'une seconde substance de nature inconnue, cette substance serait l'acide pyruvique.

Les détails de cette condensation ne sont pas expliqués et sont purement hypothétiques.

On peut schématiser ainsi les divers résultats obtenus.

→ acide citrique → acide α céto glutarique → acide succinique
→ acide fumarique → acide oxalacétique → acide pyruvique ?

Le schéma cycle acide citrique nous explique comment l'acide citrique et les acides dicarboniques en C⁴ agissent de manière catalytique.

Chaque étape du cycle acide citrique est un processus oxydatif.

Dans certains cas l'oxydation est assurée, directement par l'O moléculaire comme dans la réaction 4, mais dans d'autres cas l'oxydation est assurée primitivement par l'acide oxalacétique et l'acide fumarique.

Les atomes d'H dans la réaction 4 sont ceux libérés dans l'étape 1^{re} du schéma et probablement ceux-là même produits dans le passage de l'H. de C. en acide pyruvique.

Ce schéma, montre quoique encore incomplet, les voies principales de la dégradation des H. de C.,

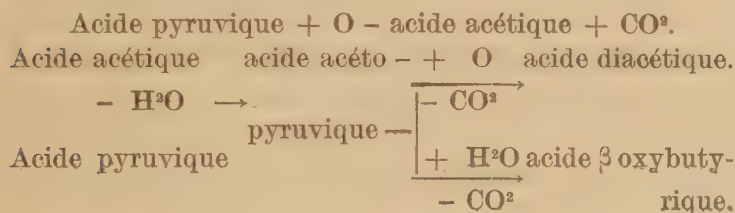
au cours des oxydations dans le tissu musculaire.

KREBS et JOHNSON exposent également une théorie qui amène à la formation des corps cétoniques à partir des hydrates de carbone.

L'étape intermédiaire étant probablement l'acide pyruvique.

EMBDEN et OPPENHEIMER (1912) démontrent que l'acide pyruvique est à la base de la formation des corps cétoniques, lorsqu'on en ajoute un excès dans le foie.

KREEBS et JOHNSON ont trouvé que cette transformation peut se produire dans d'autres tissus, spécialement dans le muscle, ainsi qu'ils le montrent probablement dans le schéma suivant :



Cette réaction est essentielle pour l'explication de la genèse de l'acidose diabétique.

Il semble évident que les H. de C. aussi bien que les graisses peuvent être l'origine de corps cétoniques.

Toutes ces observations ont fait supposer que l'acidose diabétique pouvait avoir pour cause un *dysfonctionnement du système catalytique diacide C⁴*. Ce trouble n'est pas difficile à imaginer, car, malgré leur rôle très important, les diacides en C⁴ n'existent qu'en quantité très faible dans les tissus (10 milligr. p. 100), on pouvait imaginer facilement que cette faible quantité est

modifiée, soit par un défaut de formation, soit par une rapide décomposition de ces diacides. Ainsi par exemple : l'acide oxalacétique disparaît très vite dans les tissus, en présence de certains acides aminés. Cette disparition est due (BRAUNSTEIN) à une amination.

Si donc le manque des diacides C^4 pouvait être la cause d'un métabolisme anormal de l'acide pyruvique (oxydation défectueuse), l'introduction de ces acides doit faire disparaître ce trouble.

Et de fait, KORANYI et SZENT-GYIORGYI ont traité 5 diabétiques acidotiques uniquement par l'acide succinique, avec des résultats favorables. La quantité totale des diacides C^4 chez l'homme normal est de 5 gr. La dose à administrer devrait être voisine de ce taux.

En pratique la dose de 1 gr. s'est révélée suffisante à combattre l'acidose diabétique. Étant donné la faible quantité d'acide succinique qui suffit à combattre l'acidose, on peut considérer que cet acide n'intervient pas comme source d'énergie.

Cette action de faibles quantités d'acide succinique sur une viciation du métabolisme, aussi importante que l'acidose diabétique est une preuve de plus de l'action catalytique des diacides C^4 . Elle démontre aussi que l'acide succinique ne se place pas sur la voie principale du métabolisme, mais qu'il se forme lentement pour disparaître avec la même lenteur.

Selon une opinion déjà exprimée antérieurement par KORANYI et SZENT-GYIORGYI, si, en effet, il s'agissait d'un stade important du métabolisme, il faudrait qu'il s'en produise constamment de grandes quantités,

pour disparaître aussi vite, et dans ces conditions il serait incompréhensible qu'une aussi petite dose quotidienne puisse redresser un métabolisme vicié.

Ces résultats rendent vraisemblable que la substance mère, donnant naissance à l'acétone dans l'acidose diétique, est l'acide pyruvique, donc un hydrate de carbone. Le diabète étant en effet une perturbation surtout du métabolisme des hydrates de carbone, et non des graisses.

II

KORANYI et SZENT-GYIORGYI espèrent en outre que l'étude de la genèse de l'acidose diabétique se trouvera facilitée de ce fait car on peut par cet acide, séparer l'hyperglycémie de l'acidose, cette dernière étant, seule, influencée par l'acide succinique.

KORANYI et SZENT-GYIORGYI ont traité 5 diabétiques acidotiques par l'acide succinique.

Leur premier malade par exemple, était un diabétique grave, depuis des années soumis à un régime strict et à l'injection quotidienne de 70 unités d'insuline, et qui malgré cela faisait assez souvent une acidose importante, avec état précomateux. L'insuline fut totalement supprimée et l'acide succinique fut seul administré : l'acidose disparut au bout de quelques jours.

Ce résultat ne peut être attribué à un régime sévère, car 3 jours après cessation de l'acide succinique, l'acétone reparut dans l'urine, pour disparaître après 2 jours de traitement à l'acide succinique. Ce fait démontre l'action anticétogène spécifique de l'acide succinique.

Dans les 4 autres cas, le résultat fut tout aussi remarquable.

Doses. — La dose d'acide succinique prescrite au début fut de 10 gr. *per os*. Mais, la dose de début peut être beaucoup moins élevée. De toute façon après disparition de l'acétonurie on peut diminuer de façon progressive et sous surveillance, la quantité administrée. Dans le cas ci-dessus relaté, la dose fut ramenée à 1 gr. par jour et aurait sans doute pu être diminuée encore.

Mode d'emploi. — L'acide succinique peut être dissous dans l'eau ordinaire (10 gr. dans 4 ou 500 cc.), à répartir dans la journée. Mais l'odeur et la saveur désagréables en rendent l'absorption difficile, quelques troubles gastriques sont à craindre.

Aussi est-il préférable de faire absorber des cachets de 0 gr. 50 d'acide succinique aussitôt après les repas. On peut d'ailleurs substituer à l'acide, le succinate de chaux, à la même dose et en cachets de 0 gr. 50, ce sel est mieux toléré.

LAWRENCE, MC CANCE et ARCHER (*Brit. Med., J.* juillet 1931, p. 214) n'ont pu corroborer leurs résultats dans 2 cas graves de cétose diabétique. Après administration pendant une semaine, d'acide succinique, l'état des malades était si mauvais, qu'il fallut administrer de l'insuline qui produisit son effet habituel, rapide. Ces auteurs pensent que la seule différence de leurs expériences et de celles de KORANYI et SZENT-GYIORGYI réside dans le fait que leurs malades n'avaient pas reçu d'insuline auparavant.

DUNLOP et ARNOTT ont employé l'acide succinique

dans 3 cas. Deux des malades furent suivis pendant cinq semaines. L'acide succinique fut administré à 3 reprises pendant une semaine suivie d'une semaine de repos.

Cas I. — Femme diabétique de 58 ans, suivait précédemment un régime de 2.300 calories comprenant : 100 gr. d'H. C., 160 gr. de graisses ; et 79 gr. de protéines et recevait 15 U. d'insuline le matin et 8 U. le soir. Elle suivait son régime irrégulièrement, et, à son admission à l'hôpital, ses urines contenaient une grande quantité de sucre et une petite quantité d'acétone. A l'hôpital, les urines furent analysées 4 fois par jour pour relever la présence de sucre et d'acétone (+ + +). La réserve alcaline ainsi que le sucre sanguin à jeun furent souvent évalués. La malade continua le régime qui lui avait été ordonné précédemment et reçut la même dose d'insuline le 1^{er} jour. Le lendemain ils constatèrent que, grâce au régime plus strict de l'hôpital, la glycosurie et la cétonurie avaient considérablement diminué. Afin de produire une cétonurie permettant d'observer les effets de l'acide succinique, la dose d'insuline fut réduite à 10 U. par jour et on constata alors que les urines contenaient de grandes quantités de sucre et d'acétone.

La glycémie à jeun était de 3 gr. 20 p. 1.000 et la réserve alcaline de 54 vol. p. 100 ; ils donnèrent ensuite 450 cc. d'une solution aqueuse à 2 p. 100 d'acide succinique, par jour, en 3 fois, soit une dose quotidienne de 9 gr. parfumée au citron.

24 heures après, l'état s'aggravait : la malade était somnolente. La glycosurie et la cétonurie avaient augmenté, la glycémie à jeun était de 3 gr. 60 p. 1.000, et la réserve alcaline était tombée à 43 p. 100. Devant ces symptômes troublants, ils donnèrent le soir 10 U. d'insuline. Le lendemain la malade restait somnolente, avait des nausées, soif et était incapable d'absorber tout son régime. Le sucre sanguin et la réserve alcaline restaient identiques : la glycosurie et la cétonurie non diminuées.

Le 3^e jour de l'administration d'acide succinique l'état parut très grave, à la limite du coma diabétique : vomissements, somnolence, lèvres et langue extrêmement sèches, polyurie marquée. L'haleine et les urines étaient chargées d'acétone, les seuls aliments que put absorber la malade furent du glucose et du jus de fruit.

Étant donné ces symptômes alarmants, on administra 12 U. d'insuline le soir et le matin et 10 U. à midi. (Elle resta à cette dose jusqu'à la fin de son séjour à l'hôpital.)

Le 4^e jour, une amélioration se produisit, le sucre sanguin resta à 3 gr. 60 p. 1.000, mais la réserve alcaline monta jusqu'à 48 vol. p. 100. L'administration d'acide succinique fut continuée pendant encore

trois autres jours, puis arrêtée. Pendant ces jours, on constata un peu d'acétone dans les urines, mais en quantité moindre. L'amélioration continua même après l'arrêt de l'acide succinique et au bout de 5 jours il n'y eut plus ni sucre, ni acétone dans les urines.

L'amélioration parut dans ce cas, en rapport direct avec la quantité d'insuline injectée plutôt qu'avec l'administration d'acide succinique, mais l'expérience fut rendue moins nette, en raison des symptômes alarmants, nécessitant une administration accrue d'insuline.

Deux des malades de KORANYI et SZENT-GYIORGYI s'étaient améliorés 3 à 4 jours après l'administration d'acide succinique, on peut donc penser que pendant les 3 premiers jours, alors qu'une cétonurie profonde se développait rapidement, l'acide succinique n'avait pas eu le temps d'agir. Mais il ne faut pas oublier que le malade recevant des doses complètes d'acide succinique en était arrivé aux limites du coma diabétique, et il est certain que cette drogue ne peut être utilisée contre le coma diabétique.

Cas II. — Jeune fille diabétique de 15 ans, régime de 2.072 calories contenant 88 gr. d'H. C., 160 gr. de graisses, 70 gr. de protéines. La malade est sans sucre, ni acétone, avec une dose d'insuline de 33 U. par jour.

Même régime à l'hôpital, examen des urines 4 fois par jour pour le sucre et l'acétone, observations fréquentes sur le taux du sucre sanguin et de la réserve alcaline.

En réduisant l'insuline de 33 à 18 U. par jour des quantités constantes d'acétone sont trouvées dans les urines, le développement n'est pas retardé par l'administration d'acide succinique, il n'y a pas de modification appréciable lorsque l'acide succinique est arrêté. Pas de changement dans le degré de cétonurie avec ou sans acide. La malade resta en observation pendant 1 mois. Pendant la 1^{re} quinzaine, la réserve alcaline tomba de 60 à 42 vol. p. 100 sans tenir compte de l'administration d'acide succinique, ensuite elle oscilla de 36 à 50 vol. p. 100. Il se produisit une réelle acidose que l'acide succinique ne réussit

pas à combattre. Le taux du sucre sanguin s'éleva de 2 gr. 60 à 4 gr. p. 1.000.

Cas III. — Jeune fille diabétique de 17 ans, régime 2.448 cal. contenant 100 gr. d'H. C. 192 gr. de graisse, 80 gr. de protéines, la malade est sans sucre ni acétone avec une dose d'insuline de 90 U. par jour.

A l'hôpital, on réduit la dose à 60 U. ce qui produit une cétonurie et une glycosurie marquée. La cétonurie apparaît en dépit de l'administration quotidienne de 9 gr. d'acide succinique pendant une semaine. L'arrêt de l'acide n'augmente pas la cétonurie, au contraire, on observe une diminution nette pendant la semaine qui suit (traces d'acétone). Cette amélioration est due au régime strict de l'hôpital. Une seconde période d'administration d'acide succinique de 9 gr. par jour, ne fait pas disparaître ces traces. Puis, on arrête de nouveau l'acide succinique pendant une semaine et la dose d'insuline est réduite à 36 U. par jour; nouvelle augmentation de la cétonurie, la reprise de l'acide succinique pendant une autre semaine ne donna aucune modification notable de cette cétonurie.

DUNLOP et ARNOTT concluent de ces résultats que l'acide succinique ne prévient pas l'apparition du coma; et ne diminue pas l'acidose diabétique chronique.

Ils ne peuvent donner d'explications sur les désaccords entre leurs recherches et celles de KORANYI et SZENT-GYIORGYI. Les conditions d'expériences ayant été pareilles dans les deux cas.

Par contre Arn. BROCKMULLER, a traité 3 malades par l'acide succinique à la dose de 1 gr. 50 à 3 ou 4 gr. jour, par cachets de 0 gr. 50. Il a pu constater que l'acidose diminuait nettement ou même disparaissait totalement, et il conclut que l'acide succinique peut à lui seul combattre l'acidose diabétique, comme l'ont avancé KORANYI et SZENT-GYIORGYI. Les résultats contradictoires publiés par ailleurs peuvent s'expliquer, si l'on admet qu'il y a une limite à la réversibilité de la fonction cellulaire lésée par l'acidose. La condition essentielle du succès est qu'aucune lésion toxique irré-

parable n'ait été créée. En tout cas, plus que les théories les faits comptent, et ceux-ci montrent, d'après BROCKMULLER, bien entendu, que l'acide succinique pourra être utilisé avec profit lorsque l'insuline à elle seule ne suffira pas à réduire l'acidose.

III

Les résultats obtenus par KORANYI et SZENT-GYORGYI nous incitèrent à expérimenter l'acide succinique dans l'acidose diabétique.

Nous avons traité ainsi 3 malades.

Première observation. — M^{me} Ca..., 39 ans, entre à l'hôpital le 8 janvier 1938.

Histoire de son diabète : en 1930, après la mort de son père, accuse brusquement :

Poydypsie, polyphagie, polyurie ;
Glycosurie, = 116 gr. par 24 heures,
est mise au régime, mais sa glycosurie n'est jamais descendue au-dessous de 30 gr.

En octobre 1935, recrudescence de tous les symptômes de son diabète ; de plus :

Aménorrhée survient brusquement ;
Amaigrissement (14 kg. en 3 ans) ;
Somnolence, constipation ;
Gingivorragies fréquentes.

L'équilibre est rétabli par :

Régime + insuline (50 U. par jour en 3 fois).

15 avril 1934 : réapparition des règles.

10 avril 1936 : entre à l'hôpital en imminence de coma :

Dyspnée de Kussmaul ;
Hypotonie des globes oculaires ;
Hémiparésie ;
Urines claires ;
Sucre ;

Réaction de Gerhardts +++.

Injection continue d'insuline, 100 U. en 10 heures.

Dans les jours qui suivent une amélioration se produit, sort de l'hô-

pital le 25 avril 1936 : équilibre réalisé par : régime + 40 U. d'insuline (20 + 20).

Est suivie par la suite d'assez près à notre consultation, et grâce à ce traitement :

Acétone = 0 ;

Glycémie = 3 gr. 40 p. 1.000.

A son entrée à l'hôpital :

Sucre = 92 gr. par 24 heures ;

Acétone = 0 ;

Glycémie = 3 gr. 20 p. 1.000.

Nous réduisons son insuline de 40 à 20 U. par jour pour faire apparaître son acidose, le régime est conservé.

Dès le lendemain 9 janvier, réaction de Gerhardt + + +.

Nous prescrivons alors : insuline 20 U. + 4 gr. d'acide succinique en cachet de 0 gr. 50, un cachet toutes les 2 heures.

Du 9 au 14 janvier :

Aucune amélioration : R. de Gerhardt + + +.

Le 14 janvier :

Légère diminution de la diacéturie :

R. de GERHARDT + +.

Du 14 au 21 janvier :

La diacéturie ne varie guère :

R. de GERHARDT + +.

Mais apparaissent des symptômes alarmants :

Somnolence ;

Troubles visuels ;

Odeur aromatique de l'haleine ;

Le 22 janvier :

Tous les symptômes s'accroissent :

R. de GERHARDT + + +.

Nous supprimons l'acide succinique, et augmentons la dose d'insuline que nous portons à 30 U. à injecter en 2 fois.

Le 23 janvier :

Un mieux se dessine :

R. de GERHARDT + + —.

Le 24 janvier :

Tous les symptômes s'amendent :

R. de GERHARDT +.

Nous reprenons l'acide succinique et injectons la même dose d'insuline (30 U.).

Le 25 janvier :

L'acide diacétique disparaît :

R. de GERHARDT = 0.

Nous continuons le même traitement (30 U. d'insuline + 4 gr. d'acide succinique) jusqu'au 3 février.

L'acide diacétique ne reparait pas dans les urines.

Le 3 février :

Nous supprimons définitivement l'acide succinique.

La R. de GERHARDT resta négative dans les jours qui suivirent.

Dans cette observation il semblerait que l'amélioration constatée le 14 janvier, se serait produite grâce à l'action anticétosique de l'acide succinique. Mais, ce mieux n'a pas persisté, et dans les jours qui suivirent, nous avons été obligé d'interrompre l'administration d'acide succinique, et d'augmenter la dose d'insuline devant un tableau alarmant de pré-coma.

Nous pensons que cette amélioration serait plutôt due à une action tardive de l'insuline.

En effet, quand les symptômes de pré-coma s'amendèrent, nous avons repris le traitement par l'acide succinique associé à 30 U. d'insuline, l'acidose a disparu et la suppression ultérieure définitive de l'acide succinique ne l'a pas fait réapparaître.

Deuxième observation. — M^{me} H..., 26 ans, est admise d'urgence à l'Hôtel-Dieu, le 8 janvier 1938, en imminence de coma diabétique.

Histoire de son diabète :

En février 1934, 2 mois après un avortement, présente un anthrax vulvaire : qu'on incise.

En même temps apparaissent :

Prurit ;

Sensation de soif intense ;

Asthénie ;

Amaigrissement (+ 5 kg. en 3 mois) ;

Polydypsie ;

Polyphagie peu nette ;

Polyurie et pollakyurie nocturne, une analyse d'urines est faite ;

Sucre = 0.

En mai 1934 :

Va consulter à l'hôpital Saint-Louis ;

Un examen systématique des urines révèle la présence de sucre dans les urines.

S = 330 gr. par 24 heures.

Est alors dirigée sur un service de médecine générale qui prescrit :

Un régime spécial ;

Injectons quotidiennes d'insuline.

En novembre 1937 :

Écart de régime : baisse brusque de l'acuité visuelle + 40 U. d'insuline, diète, puis régime =

Les troubles oculaires rétrocedent.

A son entrée : malade somnolente, ses urines et son haleine ont une odeur d'acétone :

Glycémie = 2,63 p. 1.000 ;

Acétone ++ ;

Glycosurie ++.

En outre, nous constatons chez cette malade :

Troubles trophiques, peau sèche, fine desquamation.

Accidents dentaires : caries nombreuses ;

Abcès dentaires.

Pas de troubles sensitifs : ni douleurs, ni névralgies.

Nous prescrivons :

1° Un régime ainsi composé :

Viande 150 gr. ;

Fromage, 50 gr. ;

Légumes verts, 6 à 800 gr. ;

Pommes de terre, 200 gr. ;

Beurre, 60 gr. ;

Pain, 50 gr. ;

Lait, 150 gr. ;

Gluten, 3 gr. ;

Bouillon de légumes.

2° Une injection quotidienne de 20 U. d'insuline ;

3° 16 cachets de succinate de Ca à 0,50, *per os*, répartis dans la journée.

Le 9 janvier :

Malade toujours somnolente :

Acétone +++.

Du 9 au 14 janvier, aucune amélioration.

Les urines analysées quotidiennement contiennent toujours la même quantité d'acétone :

Acétone +++.

Le 14 janvier : on substitue l'acide succinique au succinate de Ca, à raison de 8 gr. par jour, *per os*.

Du 14 au 18 janvier : on constate toujours dans les urines :

Acétone +++.

Le 18 janvier, nous augmentons la dose d'insuline de 20 à 30 unités, en 2 injections par jour, à 7 heures et à 19 heures.

Le 19 janvier :

Somnolence diminue ;

Acétone ++ —.

Les 20 et 21 janvier :

Acétone +.

Le 22 janvier :

Acétone +.

Nous supprimons l'acide succinique.

Les 23, 24, 25 janvier :

L'acétone n'augmente pas.

Il est indéniable que, chez cette malade, l'acide succinique aussi bien que le succinate de Ca n'ont eu aucune action anti-cétosique.

En effet, nous avons trouvé de l'acétone en quantités considérables dans les urines de notre malade durant toute la période où nous lui avons administré 8 gr. d'acide succinique et une dose insuffisante d'insuline (20 U.). Du jour où nous avons porté la dose d'insuline de 20 à 30 U. par jour, l'acétone a diminué, et la suppression de l'acide succinique n'a pas fait augmenter l'acidose.

Troisième observation. — M^{me} O... C..., 28 ans, entre à l'Hôtel-Dieu le 14 février 1938.

Un examen d'urines ayant révélé la présence de sucre et d'acétone.

Histoire de la maladie :

Début en juillet 1936, par :

Polyphagie croissante, très nette.

Cet état persiste seul pendant un an.

Son poids augmente de 14 kg.

En juillet 1937 : apparaît :

Polydypsie croissante, accusée (+ 6 l. par jour) ;

Soif nocturne intense ;

Polyurie, Pollakiurie nocturne.

Une analyse d'urines est demandée par son médecin.

Elle révèle :

Sucre = 42 gr. 50 par litre ;

Acétone = 0.

Il prescrit alors un régime sévère, mais non dosé.

Depuis, la malade accuse :

De la somnolence ;

La Polydypsie persiste.

Le 22 novembre 1937 :

Nouvelle analyse d'urines, qui donne :

Glycosurie = 60 gr. par litre ;

Acétone = 0,037 p. 100.

Son médecin prescrit alors :

Régime strict, mais toujours non dosé ;

20 unités d'insuline par jour en 2 fois (10 + 10).

De novembre 1937 à janvier 1938, la malade maigrit de 14 kg.

Au cours des 15 jours qui précédèrent son admission à l'Hôtel-Dieu , la malade fait deux chutes avec perte de connaissance.

A son entrée, la malade ne présente :

Ni polyphagie ;

Ni somnolence ;

Ni prurit ;

Ni troubles urinaires.

Seuls persistent .

La polydypsie et la polyurie ;

Glycémie = 2 gr. 36 p. 1.000 ;

Acétone ++ ;

Glycosurie, 41 gr. par litre.

Nous instituons :

1° Un régime ainsi conçu :

Viande, 200 gr. ;

Légumes verts et salades, 500 gr. ;

Beurre, 50 gr. ;

Pommes de terre, 300 gr. ;

Fromage, 50 gr. ;

Pain, 50 gr.

2° Nous supprimons les injections d'insuline et administrons uniquement 10 gr. d'acide succinique par jour ; *per os*, en cachets de 0 gr. 50 répartis dans la journée.

Nous enregistrons les résultats suivants :

	Glycosurie.	Acétone	Polyurie.
15 février :	41 gr. p. 1.000	++	1.300 cc.
16 février :	66 gr. p. 1.000	++	650 cc.

Devant cette oligurie, nous injectons quotidiennement (10 + 10 U.) de l'insuline.

Le 17 février : sucre + acétone ++ 1.500 cc.

Le 18 février : sucre + acétone ++ 1.300 cc.

Le 19 février, nous portons la dose quotidienne d'insuline à 30 unités (20 + 10).

Nous constatons une diminution de l'acétonurie :

Sucre + ;

Acétone +.

Le 20 février : l'acétonurie disparaît :

Sucre + ;

Acétone = 0.

Le 21 février : nous supprimons l'acide succinique et prescrivons uniquement :

Régime + 30 U. (20 + 10) d'insuline en injections biquotidiennes.

Dans les jours qui suivent l'acétone ne reparait pas dans les urines.

Chez cette malade encore, l'acide succinique n'a été d'aucune action contre son acidose.

En effet, prescrit seulement associé au régime, il n'a pas fait diminuer l'acétone dans les urines.

Pour faire disparaître cette acétonurie, ils nous a fallu adjoindre à ce traitement 30 U. d'insuline par jour.

L'acétone disparu, nous avons supprimé l'acide succinique, ce qui n'a pas fait réapparaître l'acétonurie, ce qui prouve qu'il était d'un effet nul.

CONCLUSIONS

1. — A la suite de travaux effectués dans leur laboratoire, KORANYI et SZENT-GYIORGYI ont été amenés à considérer que l'acidose diabétique relevait directement du trouble dans le métabolisme de l'hydrate de carbone par absence d'un catalyseur en C^4 , l'acide succinique.

Selon eux, l'acide pyruvique produit final du métabolisme hydrocarboné ne peut être oxydé complètement par suite du défaut de l'acide succinique et cette oxydation incomplète aboutirait à la formation des corps cétoniques.

Cette théorie a bien des points obscurs et hypothétiques. KREEBS et JOHNSON en ont cependant vérifié et complété certains détails.

2. — KORANYI et SZENT-GYIORGYI ont cru lui trouver une confirmation dans les résultats du traitement de l'acidose diabétique par l'acide succinique : chez 5 malades ainsi traités ils déclarent avoir obtenu des effets favorables.

3. — Les observations recueillies dans la littérature sont contradictoires puisque Arn. BROCKMULLER confirme la valeur de ce traitement tandis que LAWRENCE, DUNLOP n'ont constaté que des échecs.

4. — Personnellement, nous avons repris cette étude sur 3 malades en suivant les recommandations de KORANYI et SZENT-GYIORGYI, c'est-à-dire en donnant de l'acide succinique ou du succinate de chaux à la dose de 4 à 10 gr. par jour, dans nos trois cas les effets furent nuls, dans un cas une menace de coma nous obligea à interrompre le traitement.

Nous n'avons pas cru devoir continuer et notre expérience confirme celle des auteurs anglais et sont en contradiction avec celle de KORANYI et SZENT-GYIORGYI.

Vu :

Le Doyen de la Faculté,
TIFFENEAU.

Vu :

Le Président de la thèse,
BAUDOUIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. — KORANYI et SZENT-GYIORGYI. *Deutsche Med. Woch.*, 2 juillet 1937.
2. — LAWRENCE, MC CANCE et N. ARCHER. Traitement par l'acide succinique de l'acidose diabétique. *Brit. Med. Journal*, 31 juillet 1937.
3. — DUNLOP et ARNOLD. Effet de l'acide succinique sur la cétose diabétique. *Lancet*, 25 septembre 1937.
4. — DEBOLD et FREY. Remarques sur le traitement de l'acidose diabétique par l'acide succinique. *Deutsche Med. Woch.*, 1^{er} octobre 1937.
5. — Arn. BROCKMULLER. Traitement de l'acidose diabétique par l'acide succinique. *Munch Mzdiz Woch.*, n° 7, 18 février 1938.
6. — EMBDEN et OPPENHEINER (1912). *Biochem z*, 45, 186.
7. — MARTINS et KNOOP (1937). *Hoppe Seyl z*, 246, 1.
8. — STARE et BAUMAN (1936). *Proc. roy Soc. B.*, 121.
9. — KREEBS et JOHNSON. *Enzymologia*, 9, 148.
10. — SZENT et GYIORGYI (1935). *Hogr. Seyl e*, 236, 1.
11. — LAWRENCE R. D. (1937), 31 juillet 1937. *Lancet*.

